

# Пробіотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у практиці гастроентеролога

4-5 квітня 2019 р. у м. Києві відбулася XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань». Традиційно велику зацікавленість українських лікарів викликали доповіді, у яких спікери презентували найновіші дані доказової медицини, результати рандомізованих клінічних досліджень, а також сучасні міжнародні рекомендації, якими керуються колеги в інших розвинутих країнах.



Про хелікобактерасоційовані коморбідні стани шлунково-кишкового тракту в практиці сімейного лікаря розповів директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.

– Перебіг інфекції, зумовленої *Helicobacter pylori* (HP), залежить від багатьох факторів, зокрема ступеня вірулентності самого збудника й індивідуальних особливостей організму-хазяїна. Існує низка патологічних станів, пов'язаних з інфікуванням людини HP: гострий/хронічний гастрит, атрофічний гастрит, рак шлунка, виразкова хвороба, MALT-лімфома. Проте сімейному лікарю також важливо враховувати інший аспект інфікування, а саме хелікобактерасоційовані коморбідні стани.

Згідно з положенням Маастрихтського консенсусу IV, діагноз функціональної диспепсії (ФД) встановлюється за умови виключення HP-асоційованого гастриту чи підтвердженої ефективності ерадикації HP. Експерти Канадської гастроентерологічної асоціації стверджують, що у пацієнтів з ФД рекомендовані й економічно обґрунтовані неінвазивна діагностика HP-інфікування та ерадикаційна терапія (сильна рекомендація, висока якість доказів). Виняток становлять діти з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яким діагностика HP-інфікування не рекомендована. Проте такі дослідження рекомендовані усім педіатричним пацієнтам з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Сьогодні доступні відомості, що крім патологічних змін органів ШКТ на тлі HP-інфікування, HP-інфекція асоціюється з ураженням інших органів і систем. Уперше про зв'язок HP-інфекції з екстрагастральними захворюваннями (ішемічною хворобою серця) повідомили ще у 1994 р. М.А. Mendall та співавт., що поклало початок вивченню HP-асоційованих коморбідних станів.

Сьогодні багато науковців підтримують гіпотезу про індукцію аутоімунних механізмів на тлі HP-інфекції, що лежить в основі концепції молекулярної мімікрії

з HP. Під час протеомічних досліджень профілю аутоантитіл у пацієнтів з HP-інфекцією було виявлено майже 40 аутоантигенних білків: нікотинаміддинуклеотидфосфатдегідрогеназу (NADP+), альфа-енолазу, гастрокін-1, тріацилгліцеролліпазу шлунка тощо (J.S. Park et al., 2013).

HP-інфекція пов'язана з патологією крові: залізодефіцитною анемією (за рахунок підвищеної секреції пепсидину, що інгібує абсорбцію заліза, фактора некрозу пухлини, а також підвищеного рН та хронічної крововтрати з мікроерозій слизової оболонки), В<sub>12</sub>-дефіцитною анемією (при HP-асоційованому пангастриті) та ідіопатичною тромбоцитарною пурпурою (внаслідок молекулярної мімікрії глікопротеїнів мембрани тромбоцитів та амінокислотної послідовності факторів вірулентності HP, модуляції балансу Fcγ-рецептора). Тому у Маастрихтському консенсусі V визначено доцільність проведення ерадикаційної терапії при цих станах. Що стосується педіатричних пацієнтів, то діагностика HP-інфікування та ерадикація HP рекомендована дітям із рефрактерною залізодефіцитною анемією (після виключення інших причин захворювання) та хронічною ідіопатичною тромбоцитарною пурпурою.

Сьогодні доступні дані систематичних оглядів і метааналізів клінічних досліджень, які підтверджують зв'язок HP-інфекції та порушень метаболізму. HP-інфекція асоційована з наявністю метаболічного синдрому, підвищенням рівня тригліцеридів та індексу маси тіла, інсулінорезистентністю (S. Upala et al., 2016). У пацієнтів із цукровим діабетом, інфікованих CagA-позитивними штамми HP, гірше досягається контроль глікемії, ніж у неінфікованих хворих (Horikawa et al., 2014). Такі зміни зумовлені розвитком на тлі HP-інфекції хронічного системного запалення, що призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, які впливають на інсулін. Крім того, HP стимулює синтез білою жирною тканиною лептину, адипонектину й інтерлейкіну-6, які також здатні регулювати обмін глюкози.

HP-інфекція пов'язана і з алергічною патологією. Встановлено зв'язок між експозицією HP та зниженням ризику розвитку еозинофільного езофагіту (S.C. Shah et al., 2019). Інфікування HP, особливо

CagA-позитивними штамми, обернено пропорційно пов'язане з ризиком розвитку бронхіальної астми (C. Chen et al., 2017).

Становлять інтерес дані стосовно зв'язку HP-інфекції та хвороби Альцгеймера. У ході масштабного національного дослідження, проведеного у США, встановлено, що інфікування HP пов'язане зі зниженням когнітивної функції (Beydoun et al., 2013). Продемонстровано також, що ерадикація HP чинить позитивний вплив на перебіг хвороби Альцгеймера (J. Kountouras et al., 2009).

Тяжким захворюванням, яке асоційоване з HP-інфекцією, є гепатоцелюлярна карцинома. Патогенні CagA-позитивні штамми HP продукують канцерогенний білок CagA, який чинить цитотоксичну дію на печінку. Результати дослідження показують, що серед 118 пацієнтів із цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою антитіла до CagA-протеїну були виявлені у 87,5% жінок і 70,93% чоловіків (A. Ponzetto et al., 2017). Тому у Європі та Китаї усім пацієнтам з цирозом печінки рекомендовано проводити дослідження з метою виявлення HP.

Основним напрямом лікування пацієнтів з HP-інфекцією є ерадикаційна терапія із застосуванням антибактеріальних засобів, сучасних інгібіторів протонної помпи у поєднанні з препаратами вісмуту або без них.

Важливим компонентом схеми лікування у HP-інфікованих пацієнтів є пробіотики, що також відображено у положеннях Маастрихтського консенсусу V. Найвищу ефективність у складі ерадикаційної терапії демонструють штамми *Saccharomyces boulardii*, що підтверджено результатами багаторічного метааналізу досліджень. Доведено, що таке лікування супроводжується зниженням частоти виникнення побічних ефектів, особливо діареї, та може сприяти підвищенню ерадикації HP (P. Malfertheiner et al., 2012).

Штам *Saccharomyces boulardii* містить препарат Ентерол® (фармацевтична компанія Biocodex). Йому притаманні всі властивості, якими має володіти сучасний пробіотик:

- трофічна дія (активація синтезу поліамінів – трофічного субстрату для ентероцитів, стимуляція виділення лактази, сазарази, мальтази);
- покращення метаболізму (зокрема, коротколанцюгових жирних кислот, що позитивно впливає на дозрівання й оновлення ентероцитів);
- протимікробна дія (зниження проникності слизової оболонки кишечника завдяки збереженню щільності міжклітинних контактів, адгезія та виведення патогенів із кишечника);



## ВІТАЄМО переможця національного гранту BIOCODEX 2018!

Вивчення впливу мікріоми на здоров'я людини, виникнення та розвиток патологічних станів є одним із найактуальніших напрямів наукових досліджень XXI століття. Усі відкриття, які стосуються можливостей терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію та підтримку нормальної мікрофлори, а також ролі дисбіозу кишечника у розвитку й прогресуванні захворювань різних органів та систем, завжди викликають неабиякий

інтерес у лікарів і вчених усього світу.

Фонд дослідження мікріоти BIOCODEX – це некомерційна організація, яка щороку виділяє гранти на проведення наукових досліджень мікріоти. Основною метою фонду є поширення знань про мікріоту шляхом організації наукових заходів і створення громадських проектів, покликаних покращити здоров'я людей.

Переможцем національного гранту Фонду дослідження мікріоти BIOCODEX 2018 р. стала директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадєєнко з дослідженням «Кишкова мікріота як мішень лікування неалкогольної жирової хвороби печінки».

Тема нового гранту BIOCODEX 2019 року – «Кишкова мікріота і метаболізм лікарських засобів». Сума гранту – 10 тис. євро.



- антиоксидантний ефект (вироблення протеаз, які розщеплюють токсин і діють на рецептор ентероцита, з яким зв'язується токсин, зокрема цитотоксин А, *Clostridium difficile*);

- імуномодулювальний ефект (активація виділення ІgА);

- протизапальна дія (пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів, регуляція сигнальних шляхів прозапальної відповіді).

За даними метааналізу 10 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1869 пацієнтів виявлено, що використання пробіотика *Saccharomyces boulardii* знижує ризик розвитку антибіотикасоційованої діареї на 53% (L. McFarland, 2010). Враховуючи усі механізми впливу пробіотика, препарат Ентерол® виконує два основних завдання: відновлює нормальну мікрофлору кишечника та зменшує симптоми захворювання.



Із доповіддю «Кислотозалежні захворювання: як підвищити ефективність лікування? (за матеріалами Digestive Disease Week, Вашингтон, 2018, та UEGW, Відень, 2018)» виступив президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.

– Відповідно до результатів нових досліджень, у пацієнтів із ФД наявні функціональні/структурні зміни підслизового нервового сплетення дванадцятипалої кишки, що підтверджено висновками гістологічного дослідження біоптатів. Ці дані були оприлюднені N. Talley у рамках Тижня захворювань шлунково-кишкового тракту (Digestive Disease Week, DDW) у Вашингтоні у 2018 р. На DDW-2018 експерти також акцентували увагу на обговоренні ролі дуоденального мікрозапалення у виникненні ФД. У зв'язку з цим терапія при ФД має включати кислотосупресивні препарати (інгібітори протонної помпи – ІПП – залишаються препаратами першої лінії), за наявності даних про інфікування *HP* – ерадикаційну терапію, при синдромі епігастрального болю – трициклічні антидепресанти. Незважаючи на узагальнені положення щодо лікування ФД, експерти DDW наголошують на використанні персоналізованого медичного підходу з метою впливу на ключові ланки патогенезу захворювання.

У 2017 р. Американська гастроентерологічна асоціація опублікувала рекомендації щодо тривалого застосування ІПП у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, стравоходом Барретта та для профілактики кровотеч, пов'язаних

із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (D.F. Freedberg et al., 2017). Основні рекомендації, на які слід звернути увагу:

- пацієнти з ГЕРБ та ускладненнями, пов'язаними з надлишковою кислотопродукцією, мають отримувати ІПП для швидкого загоєння слизової оболонки та досягнення тривалого контролю симптомів;

- у разі тривалого застосування ІПП їх дозу необхідно періодично переглядати з метою призначення мінімально ефективної дози.

Наявність у пацієнта *HP*-інфекції є абсолютним показанням до проведення ерадикаційної терапії. Важливим елементом її ефективності є адекватна кислотосупресія за допомогою ІПП. Для досягнення цільового ефекту слід застосовувати лікарський засіб із доведеною ефективністю та безпечністю у правильній дозі та кратності, а також враховувати особливості метаболізму в окремих популяціях (європейці належать до «швидких метаболізаторів»). В осіб, які належать до категорії «повільних метаболізаторів» (наприклад, японці), краще досягається контроль кислотопродукції. Ця характеристика також впливає на ступінь ерадикації *HP* при застосуванні потрійної схеми з омепразолом ступінь ерадикації у «повільних метаболізаторів» становить 100%, а у «швидких метаболізаторів» – 29% (N. Talley, 2018). Тому при лікуванні пацієнтів європейської популяції слід віддавати перевагу іншим представникам ІПП: езомепразолу, рабепразолу. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження з вивчення ефективності терапевтичного та хірургічного лікування пацієнтів із печією, яка не усувалася шляхом прийому ІПП, при наявності об'єктивних даних про рефрактерність симптомів до терапії ІПП лапароскопічна фундоплікація є ефективнішою за терапевтичний підхід (I. Hirano, 2018).

Актуальним питанням лікування пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями є застосування пробіотиків. Відповідно до положень Маастрихтського консенсусу V, деякі пробіотики високоефективні стосовно зменшення побічних ефектів з боку органів ШКТ на тлі антихелікобактерної терапії. Вибір пробіотичного засобу має ґрунтуватися на даних доказової медицини, тому у складі комбінованої терапії при *HP*-інфекції перевагу віддають *Saccharomyces boulardii* та *Bacillus clausii*. Є дані, що пробіотики здатні інгібувати *HP* за рахунок вивільнення речовин з протимікробними властивостями та конкурентної колонізації ШКТ *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Lactobacillus strains*, *Bifidobacterium strains*. Наприклад, пробіотичний штам *Bacillus clausii* синтезує анти-*Clostridium difficile*-речовину бактеріцидної дії – клаузин, а також М-протеази, які зменшують цитотоксичний ефект токсинів *Clostridium difficile* і *Bacillus cereus* (Ripert et al., 2016).

Пробіотик *Saccharomyces boulardii* (в Україні представлений препаратом Ентерол®) внесено у рекомендації

багатьох авторитетних міжнародних організацій. Так, у рекомендаціях Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, 2016) зазначено, що використання *Saccharomyces boulardii* на тлі прийому антибіотиків дозволяє запобігти не лише виникненню антибіотикасоційованої діареї (AAD), а й *Clostridium difficile*-асоційованої діареї. Всесвітня гастроентерологічна асоціація (World Gastroenterology Organisation) рекомендує використання *Saccharomyces boulardii* для профілактики ААД та *C. difficile*-асоційованої діареї в амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, для лікування гострої діареї, а також як коад'ювантну терапію при ерадикації *HP*.

У лікарів часто виникають сумніви щодо ефективності пробіотичних засобів у разі їх одночасного призначення з антибактеріальними препаратами. Застосування пробіотика бактеріального походження на тлі антибіотикотерапії може не запобігти виникненню ААД. Проте *Saccharomyces boulardii* (Ентерол®) можна призначати одночасно з пероральним введенням антибіотика, оскільки він не впливає на ефективність пробіотика (C. Neut et al., 2017). Слід зазначити, що *Saccharomyces boulardii* проявляє вибіркову дію, впливаючи лише на окремі порушення нормальної мікрофлори. Доведена протизапальна дія цього пробіотичного штаму, яка досягається завдяки його здатності пригнічувати синтез прозапальних медіаторів.

З метою додаткового захисту слизової оболонки ШКТ також можна використовувати прокінетики, сульфат, антисекреторні препарати, гастропротектори, біоадгезивні засоби на основі гіалуронової кислоти. Потрібно також пам'ятати про той факт, що патологія ШКТ часто супроводжується розвитком залізодефіцитної анемії (ЗДА). Це зумовлює потребу додаткового обстеження таких пацієнтів. За наявності у пацієнта ЗДА доцільною є корекція раціону (вживання продуктів, багатих на залізо, та виключення продуктів, які перешкоджають всмоктанню цього мікроелемента), призначення препаратів заліза.

Таким чином, терапія при кислотозалежних захворюваннях має бути комплексною: із застосуванням інноваційних ІПП з доведеною клінічною ефективністю, засобів для додаткового захисту слизової оболонки шлунка, пробіотиків і препаратів заліза у випадку підтвердженої ЗДА. Що стосується пробіотиків, то включення препарату *Saccharomyces boulardii* (Ентерол®) дає змогу підвищити ефективність ерадикаційної терапії у пацієнтів з *HP*-інфекцією та запобігти виникненню побічних ефектів, зумовлених прийомом антибіотиків.

Підготувала Ілона Цюпа

## Ентерол® – пробіотик, що лікує\*

Ентерол® 250 капсули РП, МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол® 250 порошок для орального застосування РП, МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофізовані клітини) 250 мг. Лікарська форма. Капсули/порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ A07F A02. БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 avenue Gallieni, 94250, Жантилі – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівників; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні реакції: В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування й дози. Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетики 1-2 рази на добу. Гостра діарея: 3-5 днів. Лікування дисбозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 днів. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол® 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівників: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; звичиння застосування: в день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Мах термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

\* Висновок зроблено на підставі даних інструкції до медичного застосування препарату Ентерол®

1. Висновок зроблений на підставі аналітичних даних IQVIA (MIDAS) – продажі *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у грошах, 2017 року, в сегменті лікарських препаратів АТС: А7F, виключаючи квартал 4, Венесуела.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: Київ, Україна, 04073. Бізнес центр СТІ Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г). Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

En 64 29.11.2018

BIOCODEX